FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1919 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

JACOB JACOBSON
Né le 25 Novembre 1886 à Vitebsk (Russie)

L'ÉTHER ÉTHYLCINNAMIQUE

dans le Traitement de la Tuberculose pulmonaire

Président : Mr F. WIDAL, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1919

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER — ASSESSEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie topographique	N.
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	N.
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Bactériologie	BEZANÇON
Pathologie interne	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	N.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	N.
Médecine légale	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD, N.
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET, QUENU, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LA PERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies infantiles	TEISSIER

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SCHWARTZ (A.)
BRUMPT	LABBE (Henri)	MULON	SICART
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	TANON
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TERRIEN
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TIFFENEAU
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	VILLARET
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	ZIMMERN
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

194

A MES PARENTS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse et dont nous resterons fier d'avoir été l'élève.

A MON MAITRE

Monsieur WALDEMAR M. HAFFKINE

Témoignage de notre profond respect et de notre reconnaissance pour tout ce que nous devons à sa science et à ses conseils.

DU MÊME AUTEUR

Formule hémoleucocytaire dans la tuberculose expérimentale.

Communication à la Société de Biologie.
(Séance du 9 mars 1918).

L'éther éthylcinnamique dans la tuberculose expérimentale.

Communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris
(Séance du 4 avril 1919).

L'éther éthylcinnamique comme milieu différentiel entre le bacille dysentérique du type Flexner et le bacille dysentérique du type Hiss.

Communication à la Société de Biologie
(Séance du 7 Juin 1919)

Au moment de terminer nos études à la Faculté de Médecine de Paris, qu'il nous soit permis de remercier tous ceux qui ont dirigé nos pas dans l'étude des Sciences Médicales ; nous leur en exprimons ici nos sentiments de gratitude :

à Mr le Docteur Dufour qui patiemment a facilité nos débuts dans la clinique, alors qu'étudiant étranger nous parlions à peine le français ;

à Mr le Docteur Desmarets à qui nous devons nos connaissances chirurgicales ;

à Mr le Professeur Fernand Widal.

Par ses leçons cliniques il s'est efforcé de nous apprendre à conduire un examen rigoureux, complété par les recherches de laboratoire ; à donner à chacun des signes leur valeur et à connaître les causes profondes de l'évolution morbide.

Nous remercions enfin nos maîtres de Brévannes ;

Mr le Docteur Comte sous la direction duquel nous avons commencé à prendre nos premières responsabilités, servi par son exemple ;

Mr le Docteur Aubertin qui, avec sa bienveillance coutumière, nous a toujours encouragé dans l'œuvre commencée ;

Mr le Docteur René Marie qui s'est intéressé à nos travaux de laboratoire ;

Mr le Docteur Baudoin qui nous a prodigué ses conseils, a orienté nos recherches et a soumis à une juste critique les faits que nous avions groupés.

Nous remercions également :

Me le Docteur Godet

Mr le Docteur Coste de Lagrave.

Mr le Docteur Thiet.

Nos camarades de la salle de garde de l'Hospice de Brévannes.

Nous gardons le meilleur souvenir de cette maison où nous avons fait notre travail. Nous n'oublions pas que nous avons toujours trouvé auprès de la Direction un accueil bienveillant.

AVANT-PROPOS

L'éther éthylcinnamique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

La clinique a déjà apprécié le baume du Pérou dans le traitement de la tuberculose chirurgicale et de la tuberculose laryngée, et plusieurs auteurs ont proposé de l'employer aussi dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Des essais ont déjà été faits dans cette dernière direction, le mode d'application étant celui d'injections intraveineuses ; mais des phénomènes d'oppression ont été constatés à la suite de ces opérations.

Landerer pensant que l'acide cinnamique qui entre pour 10 % dans la composition du baume du Pérou est l'élément actif qui agit contre la tuberculose, propose de remplacer les injections de baume du Pérou par des injections intraveineuses d'acide cinnamique, mis en émulsion avec du jaune d'œuf. Mais on constate qu'une

demi-heure à une heure après l'injection des frissons surviennent chez le malade.

Landerer explique ces frissons par l'insuffisance de l'état d'alcalinité de l'émulsion et il propose de remplacer les injections intraveineuses d'acide cinnamique par des injections intraveineuses de cinnamate de soude (Hétol) facilement soluble dans l'eau.

Quelle est l'action de l'acide cinnamique ou du cinnamate de soude dans la tuberculose ?

Landerer dans son ouvrage « Le traitement de la tuberculose et la cicatrisation des processus tuberculeux » nous expose sa théorie qui peut être résumée par les principes suivants :

1) L'acide cinnamique provoque une inflammation aseptique en attirant les leucocytes par une action chimio-tactique positive ; (1)

2) une sorte de retranchement formé de leucocytes se développe autour des foyers tuberculeux ; le retranchement se transforme en tissu conjonctif, des leucocytes immigrent dans le foyer, et de jeunes vaisseaux et des cellules fusiformes se développent à l'intérieur de celui-ci ; les masses nécrosées se résorbent, et une cicatrice se forme à la place du tubercule ; (2)

3) le mode d'action du cinnamate de soude consiste probablement en ce qu'il se combine avec le poison tu-

(1) Spirò. *Des propriétés excito-inflammatoires de l'acide cinnamique.* Leipziger Inaugural Dissertation, 1893.

(2) Landerer. *Le traitement de la tuberculose et la cicatrisation du processus tuberculeux*, p. 257.

berculeux pour donner naissance à un composé non toxique ; (1)

4) l'action leucocytaire de l'acide cinnamique ne se manifeste avec intensité qu'à la suite des injections intraveineuses ; elle est relativement faible à la suite d'une application sous-cutanée ; (2)

5) l'acide cinnamique et le cinnamate de soude ne sont pas bactéricides ; (3)

l'acide cinnamique est sans influence sur les staphylocoques et sur les streptocoques. (4)

M. Landerer a constaté, pendant la durée du traitement « une légère excitabilité psychique, un sommeil tardif, mais bon d'ailleur, sun sentiment vague de plénitude dans tout le corps. ». (5)

*
* *

Atténuer, détruire l'agent pathogène tel est le but que nous nous sommes proposé. De quelle nature est donc cet agent pathogène ?

Les recherches entreprises durant ces dernières années nous permettent d'en faire un véritable champignon, voisin de celui de l'actinomycose et cela pour les raisons

(1) Landerer. *Le traitement de la tuberculose et la cicatrisation des processus tuberculeux*, p. 65.
(2) *idem*, p. 48.
(3) *idem*, p. 64.
(4) *idem*, p. 260.
(5) *idem*, p. 78.

suivantes (1). Les filaments longs, grêles et ramifiés, découverts par Metchnikoff en 1887, se laissent facilement désagréger en batonnets et en grains comme les discomyces. Ces spores se détruisent au-dessous de 100° à la façon de celles des discomyces ou des moisissures. Il faut de plus considérer que le bacille tuberculeux n'est pas l'agent spécifique du tubercule qui s'observe aussi dans l'actinomycose, l'aspergillose et les muco-mycoses. Enfin, les actinomycosiques réagissent très fortement à l'action de la tuberculine de Koch.

Adressons-nous maintenant aux faits cliniques.

D'une façon générale l'évolution d'une maladie infectieuse d'origine bactérienne n'est pas la même que l'évolution d'une maladie infectieuse d'origine parasitaire. Dans le premier cas la *marche est aiguë* comme dans la pneumonie, le choléra, la diphtérie, etc. Dans le second cas la *marche est chronique* comme dans la syphilis, le paludisme, la maladie du sommeil, etc.

Comme exemple le plus démonstratif de ce fait, citons la dysenterie.

La dysenterie bacillaire d'origine bactérienne a une marche aiguë, la dysenterie amibienne d'origine parasitaire a une marche chronique.

1° *La tuberculose est une maladie infectieuse chronique.*

Lorsqu'on examine le sang des malades atteints d'une maladie parasitaire on constate généralement une augmentation des éosinophiles. Helminthiase, affections intestinales à protozoaires, maladie du sommeil, filariose,

(1) Guiart. *Traité de parasitologie*, p. 98.

dermatose, mucoses, nous confirment ce fait. Chez les paludéens on constate après l'accès et pendant la convalescence une augmentation des éosinophiles. (1)

2° *Si on étudie le sang chez les tuberculeux on remarque un fait analogue : à la fin d'une poussée évolutive et dans les formes torpides le nombre des éosinophiles augmente.*

3° La clinique nous enseigne que la tuberculose au point de vue anatomopathologique, au point de vue symptomatologique, au point de vue de l'évolution ressemble tellement à d'autres infections pulmonaires d'origine parasitaire telles que l'actinomycose, l'aspergillose et la sporochitose que la clinique est incapable de les diagnostiquer et c'est le microscope seul qui peut trancher la question.

Ainsi les recherches de laboratoire et les faits cliniques nous autorisent à considérer l'agent pathogène de la tuberculose comme ayant une origine parasitaire appartenant à une famille de champignons.

Pour lutter contre un agent parasitaire, nous nous sommes adressé à des substances anti-parasitaires, et parmi ces dernières, notre attention a été attirée par le baume du Pérou.

Sa composition chimique est :

Cinnaméine 61 % ; mélange de deux éthers : *benzoate de benzyle* et *cinnamate de benzyle* ; une *résine* 15 %, des acides, principalement de *l'acide cinnamique* et de *l'acide benzoïque* 23 %, de la *vaniline* et d'autres principes odorants en petite quantité.

(1) Gilbert et Weinberg. *Traité du sang*, p. 392.

Parmi ces diverses substances, quelle est celle qui constitue l'agent actif du baume du Pérou contre les parasites ?

Dans le traitement de la gale la *cinnaméine* peut être substituée au baume du Pérou en donnant les mêmes résultats.

Nous avons étudié séparément les deux éthers qui entrent dans sa composition. Les deux empêchent le développement du bacille de la tuberculose.

Mais le benzoate de benzyle injecté sous la peau d'un cobaye tuberculeux ne donne pas de réaction leucocytaire.

Nous avons pris le cinnamate de benzyle ou éther cinnamique à l'alcool benzylique. C'est en croyant employer ce produit que nous sommes arrivé aux résultats qui font l'objet de notre thèse. Celle-ci presque terminée, sous les conseils de M^r^ le D^r^ Baudoin, nous avons fait l'analyse du produit qui nous avait été livré, et, nous avons constaté avec stupéfaction que c'était de l'éther cinnamique à l'alcool éthylique.

ACTION
DE L'ETHER ÉTHYLCINNAMIQUE

Nous avons étudié, bien involontairement d'ailleurs, l'éther cinnamique à l'alcool éthylique ou éther éthylcinnamique ($C^6H^5 — CH = CH — CO^2C^2H^5$), qui possède à la fois un radical cinnamique et une fonction alcoolique.

Nos recherches ont été faites *in vitro* et *in vivo*.

Sur le Bacille de Koch *(In vitro)*

In vitro nous avons étudié le développement du bacille de Koch, sur de la pomme de terre additionnée d'éther éthylcinnamique. La technique que nous avons employée est la suivante :

On mélange dans un flacon 1 cm^3 d'éther éthylcinnamique avec 100 cm^3 de glycérine. On agite fortement jusqu'à ce que le liquide devienne homogène, opalescent. On le stérilise à 120° pendant 10 minutes. On l'agite de nouveau fortement. On aspire le liquide avec une pipette et on fait tomber la quantité de gouttes voulue sur

de la pomme de terre glycérinée à 6 %. Pour que ces gouttes soient uniformément répandues sur la pomme de terre on les étale avec un fil de platine. On incline les tubes de telle façon que les gouttes soient absorbées par la pomme de terre. On met les tubes à l'étuve pendant 24 heures, puis on les ensemence avec la culture de bacille de Koch ainsi que les tubes témoins et on place le tout à l'étuve à 39°.

Nous avons pris 10 tubes contenant de la pomme de terre ainsi imprégnée d'éther éthylcinnamique. Dans le premier nous avons mis 0,001 milligramme d'éther éthylcinnamique et nous avons augmenté la dose de 0,001 milligramme pour chaque tube ; de sorte que le dixième tube contenait 0,01 centigramme d'éther éthylcinnammique. Ces tubes et trois témoins ont été ensemencés avec 0,006 milligrammes de bacilles de Koch et ont été mis à l'étuve.

Au bout d'un mois, nous avons constaté que les bacilles se sont développés sur tous les témoins mais qu'ils se sont moins développés dans le premier et le second tube, à peine dans le troisième et que le développement n'a pas eu lieu à partir du quatrième tube.

Ainsi ce n'est que dans le tube qui contenait 0,003 milligrammes d'éther éthylcinnamique que les 0,006 milligrammes de bacilles de Koch ont pu se développer et encore à grand peine.

Dans d'autres séries de tubes (3 séries de 15) nous avons augmenté et diminué proportionnellement la quantité d'éther éthylcinnamique et de bacilles de Koch et nous avons également conclu *que 0,001 milligramme*

d'éther éthylcinnamique empêche in vitro le développement de 0,002 milligrammes de bacilles de Koch. (1)

Sur les différents agents microbiens *(In vitro)*

Nous avons également étudié le développement de différents microbes dans le milieu gélose peptonée additionnée d'éther éthylcinnamique. Prenant des tubes de gélose peptonée liquéfiée au bain-marie, on fait tomber dans ces tubes à l'aide d'une pipette fine une goutte d'éther éthylcinnamique correspondant à 0,02,5 centigrammes. On agite fortement ces tubes et on les laisse refroidir dans une position inclinée. Nous avons ensemencé les tubes ainsi préparés de différents microbes et nous avons constaté que *les streptocoques, les staphylocoques dorés, les bacilles de la diphtérie et certaines races de coli-bacilles, notamment le coli P délivré par*

(1) Dernièrement, nous avons simplifié cette technique. Dans un flacon à large col on met une solution à 6 % de glycérine dans l'H^2O. On y ajoute de l'éther éthylcinnamique, de façon à obtenir un mélange à 1/1000. Puis on y fait tremper des fragments de pomme de terre pendant 48 heures. Ces fragments sont ensuite placés dans des tubes remplis de 5 cm^3 du même liquide. On met à l'autoclave à 120° pendant une vingtaine de minutes. On ensemence sur ces tubes et sur des tubes témoins des bacilles de Koch à la dose de 1 centigramme. Au bout de trois semaines on constate que les bacilles ne se développent que dans les témoins.

l'Institut Pasteur, ne se développent pas dans le milieu additionné de 0,02,5 centigrammes d'éther éthylcinnamique.

Il est à noter que les bacilles typhiques, Eberthiens, Para A, Para B se développent même en présence de 0,05 centigrammes d'éther éthylcinnamique.

Ainsi le milieu de gélose peptonée additionnée d'éther éthylcinnamique peut rendre service en permettant d'isoler les bacilles typhiques et certaines races de coli.

Sur la réaction thermique de la tuberculine *(In vivo)*

In vivo nous avons étudié l'action de l'éther éthylcinnamique sur la réaction thermique de la tuberculine dans les organismes tuberculeux.

Nous avons pratiqué les expériences suivantes :

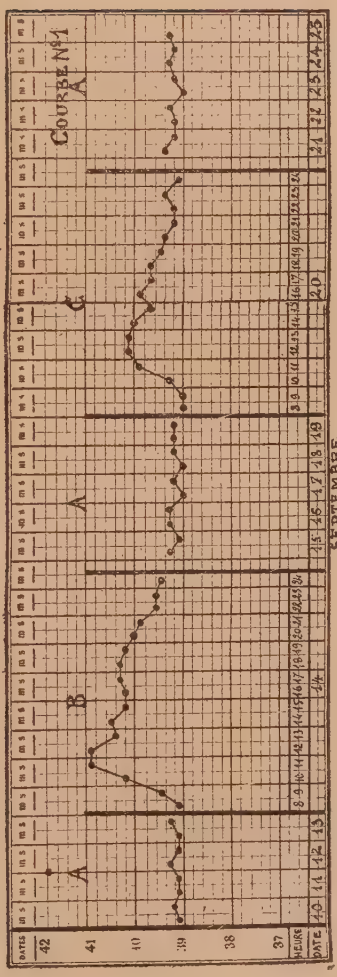
Cobaye n° 7

Cobaye N° 7, 660 gr. inoculé le 12 avril par ingestion de culture de bacilles de Koch reçoit sous la peau le 14 septembre, 0,001 milligramme de tuberculine (solution mère 1% préparée à l'Institut Pasteur) et on note heure par heure la réaction thermique produite par l'injection. Pour que la réaction se produise plus vite, il avait reçu au mois d'août, deux injections préalables de 0,001 milligramme de tuberculine (sol. mère 1%)

Le 10 septembre le même cobaye reçoit sous la peau 0,001 milligramme de tuberculine (sol. mère 1%) mélangée avec 0,01 centigramme d'éther éthylcinnamique et on note heure par heure la réaction thermique produite par l'injection.

Cobaye n° 7

Heures	14 Septembre Injection de 0,001 tuberculine à 8 heures du matin	20 Septembre Injection de 0,001 de tuberculine + 0,01 éther éthylcinnamique à 8 h. du matin.
8	39,1	39.1
9	39,5	39,1
10	40,2	39.3
11	40,9	39,9
12	40,9	40.2
13	40,4	40,1
14	40,3	39.7
15	40,2	39,8
16	40,2	39,6
17	40,3	39,6
18	40,3	39,5
19	40,2	39,4
20	40	39,3
21	39,9	39,2
22	39,6	39.2
23	39,6	39,4
24	39,4	39.1



Courbe n° 1

A. — Température avant et après les injections.
B. — Réaction thermique de la tuberculine (0,001).
C. — Réaction thermique de la tuberculine (0,001) + éther éthylcinnamique (0,01)

Cobaye n° 7

Le même cobaye reçoit sous la peau le 8 novembre, d'abord une injection de 0,001 milligramme de tuberculine (sol. mère 1%) mélangée de 0.01 centigramme d'éther éthylcinnamique, ensuite le 14 novembre il reçoit sous la peau 0,001 milligramme de tuberculine.

Cobaye n° 7

Heures	8 novembre Injection de 0,001 de tuberculine + 0,01 d'éther éthylcinnamique à 8 h. du matin	14 novembre Injection de 0,001 de tuberculine à 8 heures du matin
8	39,5	39,6
9	39,6	39,7
10	40,2	40,2
11	40,1	40,8
12	40	40,8
13	40,2	40,8
14	40,6	40,7
15	40,7	40,8
16	40,4	41
17	40,4	41,2
18	40,4	40,6
19	40,3	40,5
20	40	40,5
21	39,8	40,4
22	39,8	40,3
23	39,6	40,2
24	39,6	40,2

Courbe n° 2

A. — Température avant et après les injections.
B. — Réaction thermique de la tuberculine (0,001). + éther éthylcinnamique (0,01)
C. — Réaction thermique de la tuberculine (0,001)

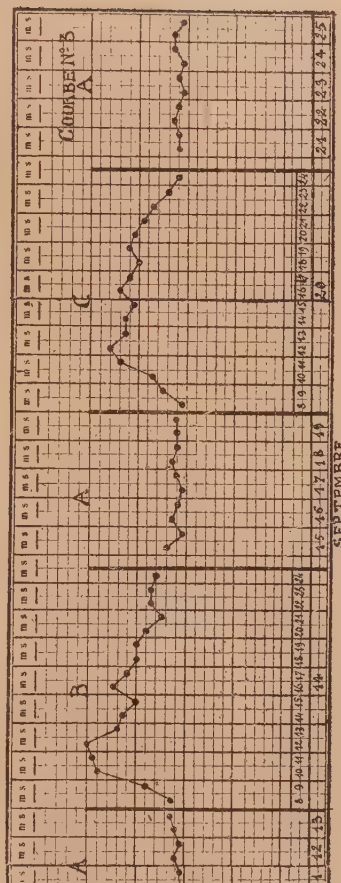
Cobaye n° 9

510 gr. Inoculé le 15 juin par injection sous-cutanée de culture de bacilles de Koch, reçoit au mois de septembre, les deux injections préparatoires de 0,001 milligramme de tuberculine (sol. mère 1%).

Le 14 septembre on lui injecte sous la peau 0,001 milligramme de tuberculine (sol. mère 1%) et le 20 septembre, il reçoit sous la peau 0,001 milligramme de tuberculine (sol. mère 1%) + 0,01 centigramme d'éther éthylcinnamique.

Cobaye n° 9

Heures	14 Septembre Injection de 0,001 de tuberculine à 8 h. ures du matin	20 Septembre Injection de 0,001 de tuberculine + 0,01 d'éther éthylcinnamique à 8 h. du matin.
8	39,3	39,1
9	39.8	39,5
10	40.8	39,7
11	40.9	40,4
12	41	40,5
13	40.4	40.3
14	40,3	40,3
15	40	40.1
16	40,5	40,4
17	40,2	40,2
18	40	40
19	40	40,2
20	39,8	40
21	39,5	39,8
22	39,7	39,7
23	39,7	39,4
24	39,6	39.2



Courbe n° 3

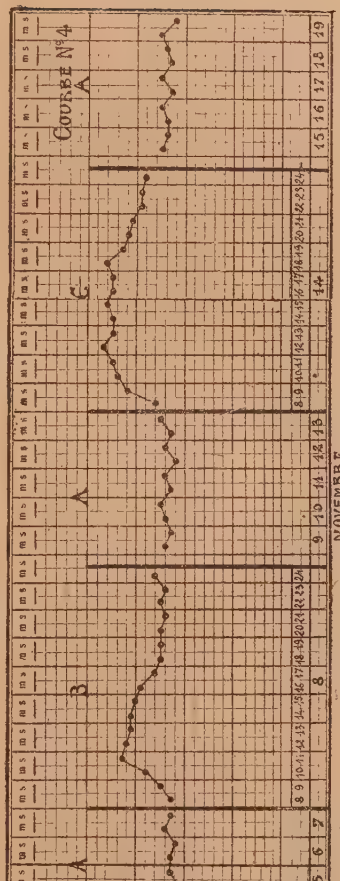
A. — Température avant et après les injections.
B. — Réaction thermique de la tuberculine (0,001).
C. — Réaction thermique de la tuberculine (0,001) + éther éthylcinnamique (0,01)

Cobaye n° 9

Le même cobaye reçoit d'abord le 8 novembre, une injection sous-cutanée de 0,001 milligramme de tuberculine (sol. mère 1%) avec 0,01 centigramme d'éther éthylcinnamique et ensuite le 14 novembre, il reçoit 0,001 milligramme de tuberculine.

Cobaye n° 9

Heures	8 novembre Injection de 0,001 de tuberculine + 0,01 d'éther éthylcinnamique à 8 h. du matin.	11 novembre Injection de 0,001 de tuberculine à 8 heures du matin
8	39,3	39,6
9	39,5	40,2
10	39,8	40,4
11	40,3	40,5
12	40,2	40,7
13	40,1	40,5
14	40,1	40,5
15	40	40,6
16	39,9	40,5
17	39,6	40,5
18	39,5	40,6
19	39,5	40,3
20	39,5	40,1
21	39,4	40
22	39,5	39,8
23	39,4	39,8
24	39,6	39,8



Courbe n° 4

A. — Température avant et après les injections.
B. — Réaction thermique de la tuberculine (0,001). + éther éthylcinnamique (0,01)
C. — Réaction thermique de la tuberculine (0,001)

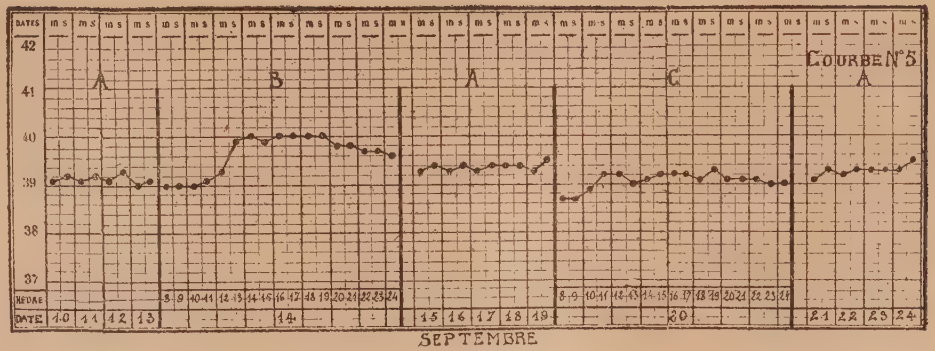
Cobaye n° 10

610 gr. Inoculé le 6 août par injection sous-cutanée de bacilles de Koch, reçoit une seule piqûre préparatoire de 0,001 milligramme de tuberculine.

Le 14 septembre on lui injecte 0,001 milligramme de tuberculine (sol. mère 1%) et le 20 septembre il reçoit 0,001 milligramme detuberculine (sol. mère 1%) + 0,01 centigramme d'éther éthylcinnamique.

Cobaye n° 10

Heures	14 Septembre Injection de 0,001 de tuberculine à 8 heures du matin	20 Septembre Injection de 0,001 de tuberculine + 0,01 d'éther éthylcinnamique à 8 h. du matin.
8	39	38,7
9	39	38,7
10	39	38,9
11	39,1	40,2
12	39,3	40,2
13	39,9	39
14	40	39,1
15	40	39,2
16	40	39,2
17	40	39,2
18	40	39,1
19	40	39,3
20	39,8	39,1
21	39,8	39,1
22	39,7	39,1
23	39,7	39
24	39,6	39



Courbe n° 5

A. — Température avant et après les injections.
B. — Réaction thermique de la tuberculine (0,001).
C. — Réaction thermique de la tuberculine (0,001) + éther éthylcinnamique (0,01)

Ainsi, d'après nos expériences, *nous avons conclu que la réaction thermique chez les cobayes tuberculeux, après l'injection de tuberculine, est plus intense et d'une durée plus longue, que la réaction thermique produite chez les mêmes cobayes, avec la même quantité de tuberculine mélangée d'éther éthylcinnamique.*

Sur les globules blancs

Des Cobayes tuberculeux. — In vivo nous avons également étudié l'action de l'éther éthylcinnamique sur les globules blancs.

Voici quelques exemples parmi nos expériences.

Cobaye N° 5, poids 520 gr., inoculé le 15 juillet par injection sous-cutanée avec de la culture de bacilles de Koch, reçoit le 9 septembre sous la peau une injection de 0,001 milligramme d'éther éthylcinnamique mélangé à 1 cm^3 d'eau distillée.

On coupe avec des ciseaux le bout de l'oreille et on examine heure par heure le sang ; l'animal reste à jeun pendant tout l'examen.

A 7 h. AVANT L'INJECTION

15880 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	40
grand mono	19
moyen mono	19
lymphocytes	10
éosinoph	11
mastzelen	1

A 8 h. 1 *heure après l'injection*

15190 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	40
grand mono	20
moyen mono	17
lymphocytes	9
éosinoph	12
mastzelen	2

A 9 h. 2 *heures après l'injection*

20460 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	46
grand mono	18
moyen mono	17
lymphocytes	8
éosinoph	10
mastzelen	1

A 10 h. 3 *heures après l'injection*

22630 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	50
grand mono	17
moyen mono	15
lymphocytes	7
éosinoph	10
mastzelen	1

A 11 h. 4 *heures après l'injection*

33380 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	56
grand mono	16
moyen mono	13
lymphocytes	5
éosinoph	9
mastzelen	1

A 12 h. 5 *heures après l'injection*

17360 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	49
grand mono	20
moyen mono	14
lymphocytes	7
éosinoph	9
mastzelen	1

A 13 h. 6 *heures après l'injection*

12400 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	37
grand mono	22
moyen mono	18
lymphocytes	9
éosinoph	13
mastzelen	1

Le même cobaye, dans les mêmes conditions, reçoit sous la peau, 4 jours après, 0,01 centigramme d'éther éthylcinnamique. L'examen du sang nous donne les résultats suivants:

A 7 h. AVANT L'INJECTION

17360 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	36
grand mono	23
moyen mono	17
lymphocytes	7
éosinoph	16
mastzelen	1

A 8 h. 1 *heure après l'injection*

12090 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	36
grand mono	22
moyen mono	15
lymphocytes	9
éosinoph	17
mastzelen	1

A 9 h. 2 *heures après l'injection*

13640 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	40
grand mono	13
moyen mono	18
lymphocytes	8, 5
éosinoph	20, 5
mastzelen	1

A 10 h. 3 *heures après l'injection*

20460 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	40
grand mono	18
moyen mono	24
lymphocytes	7
éosinoph	10
mastzelen	1

A 11 h 4 *heures après l'injection*

21700 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	54
grand mono	14
moyen mono	13
lymphocytes	8
éosinoph	9
mastzelen	2

A 12 h. 5 *heures après l'injection*

21080 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	45
grand mono	17
moyen mono	14
lymphocytes	9
éosinoph	14
mastzelen	1

A 13 h. 6 *heures après l'injection*

25110 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	50
grand mono	16
moyen mono	16
lymphocytes	9
éosinoph	8
mastzelen	1

A 14 h. 7 *heures après l'injection*

21700 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	38
grand mono	25, 5
moyen mono	23
lymphocytes	8
éosinoph	5, 5
mastzelen	0

A 15 h. 8 *heures après l'injection*

25420 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	51
grand mono	16
moyen mono	17, 5
lymphocytes	, 5
éosinoph	8
mastzelen	1

A 16 h. 9 *heures après l'injection*

24180 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	46
grand mono	20
moyen mono	18
lymphocytes	8
éosinoph	7
mastzelen	1

A 17 h. 10 *heures après l'injection*

24800 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	45
grand mono	22
moyen mono	19
lymphocytes	7
éosinoph	6
mastzelen	1

A 18 h. 11 *heures après l'injection*

13470 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	43
grand mono	21
moyen mono	16
lymphocytes	10
éosinoph	8
mastzelen	1

A 20 h. 13 *heures après l'injection*

12130 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	40
grand mono	21
moyen mono	19
lymphocytes	9
éosinoph	10
mastzelen	1

Cobaye n° 8, 480 gr., inoculé par injection sous cutanée avec des cultures de bacilles de Koch, le 10 Août, reçoit sous la peau 0,01 centigramme d'éther éthylcinnamique. L'examen du sang nous donne les résultats suivants :

A 7 h.	AVANT L'INJECTION	28210 gl. bl. par 1 mm³
A 8 h.	1 *heure après l'injection*	23110 gl. bl. par 1 mm³
A 9 h.	2 *heures après l'injection*	29760 gl. bl. par 1 mm³
A 10 h.	3 *heures après l'injection*	31000 gl. bl. par 1 mm³
A 11 h.	4 *heures après l'injection*	31600 gl. bl. par 1 mm³
A 12 h	5 *heures après l'injection*	35960 gl. bl. par 1 mm³
A 13 h.	6 *heures après l'injection*	42460 gl. bl. par 1 mm³
A 14 h.	7 *heures après l'injection*	36890 gl. bl. par 1 mm³
A 16 h.	9 *heures après l'injection*	28520 gl. bl. par 1 mm³

Cobaye n° 12, 580 gr., inoculé le 20 novembre par injection intrapéritonéale avec des cultures de bacilles de Koch, reçoit sous la peau 0,001 milligramme d'éther éthylcinnamique. L'examen du sang nous donne les résultats suivants :

A 7 h.	AVANT L'INJECTION	10610 gl. bl. par 1 mm³
A 8 h.	1 *heure après l'injection*	11780 gl. bl. par 1 mm³
A 9 h.	2 *heures après l'injection*	16120 gl. bl. par 1 mm³
A 10 h.	3 *heures après l'injection*	25110 gl. bl. par 1 mm³
A 11 h.	4 *heures après l'injection*	22010 gl. bl. par 1 mm³
A 12 h.	5 *heures après l'injection*	21080 gl. bl. par 1 mm³

A 13 h. 6 *heures après l'injection* 17670 gl. bl. par 1 mm³
A 14 h. 7 *heures après l'injection* 13360 gl. bl. par 1 mm³
A 16 h. 9 *heures après l'injection* 11330 gl. bl. par 1 mm³

La formule hémoleucocytaire, pratiquée également heure par heure chez les cobayes N° 8 et N° 12, après l'injection d'éther éthylcinnamique, ne présente rien de particulier sauf une légère polynucléose pendant la période d'augmentation des globules blancs.

Des Cobayes neufs. — Cobaye neuf, 600 gr., reçoit le 19 septembre sous la peau 0,001 milligramme d'éther éthylcinnamique.

A 10 h. le matin, AVANT L'INJECTION 18600 gl. bl. par 1 mm³

A 11 h. 1 *heure après l'injection* 18290 gl. bl. par 1 mm³
A 12 h. 2 *heures après l'injection* 18910 gl. bl. par 1 mm³
A 13 h. 3 *heures après l'injection* 17360 gl. bl. par 1 mm³
A 14 h. 4 *heures après l'injection* 20580 gl. bl. par 1 mm³
A 15 h. 5 *heures après l'injection* 17620 gl. bl. par 1 mm³
A 17 h. 7 *heures après l'injection* 19890 gl. bl. par 1 mm³

Cobaye neuf, 580 gr., reçoit le 25 septembre sous la peau 0,01 centigramme d'éther éthylcinnamique.

A 10 h. le matin, AVANT L'INJECTION 12400 gl. bl. par 1 mm³

A 11 h. 1 *heure après l'injection* 13020 gl. bl. par 1 mm³
A 12 h. 2 *heures après l'injection* 14060 gl. bl. par 1 mm³

A 13 h. 3 *heures après l'injection* 13640 gl. bl. par 1 mm³
A 14 h. 4 *heures après l'injection* 13950 gl. bl. par 1 mm³
A 15 h. 5 *heures après l'injection* 15100 gl. bl. par 1 mm³
A 16 h 6 *heures après l'injection* 11470 gl. bl. par 1 mm³
A 17 h. 7 *heures après l'injection* 12090 gl. bl. par 1 mm³

Sur les hommes tuberculeux. — Nos recherches ont été faites également sur des malades tuberculeux. Voici quelques exemples :

Malade n° 40, B 1er. Georges D...., agé de 38 ans, tuberculeux au 2e degré, reçoit le 30 Août, à 7 h. du matin, 0,001 milligramme d'éther éthylcinnamique. Le malade reste à jeun.

A 7 h. AVANT L'INJECTION

12400 gl. bl par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	66
grand mono	14
moyen mono	12
lymphocytes	4
éosinoph	3, 5
mastzelen	0, 5

A 8 h. 1 *heure après l'injection*

11550 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	71
grand mono	12
moyen mono	9
lymphocytes	5
éosinoph	3

A 9 h. 2 *heures après l'injection*

17830 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	74
grand mono	10
moyen mono	10
lymphocytes	5
éosinoph	1

A 10 h. 3 *heures après l'injection*

21150 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	80
grand mono	8
moyen mono	9
lymphocytes	2
éosinoph	1

A 11 h. 4 *heures après l'injection*

16830 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	75
grand mono	10
moyen mono	10
lymphocytes	4
éosinoph	1

A 12 h. 5 *heures après l'injection*

12900 gl. bl. par 1 mm³

Formule hémoleucocytaire

polyn. neut	69
grand mono	13
moyen mono	11
lymphocytes	5
éosinoph	2

Malade n° 11, B II^e^. François R..., âgé de 17 ans, tuberberculose 3^e^ degré reçoit le 3 décembre, à 7 h. du matin, 0,002 milligrammes d'éther éthylcinnammique. Le malade reste à jeun.

A 7 h.	AVANT L'INJECTION	19220 gl. bl. par 1 mm³
A 8 h.	1 *heure après l'injection*	15790 gl. bl. par 1 mm³
A 9 h.	2 *heures après l'injection*	18600 gl. bl. par 1 mm³

A 10 h.	3 *heures après l'injection*	25970 gl. bl. par 1 mm³
A 11 h.	4 *heures après l'injection*	31930 gl. bl. par 1 mm³
A 12 h.	5 *heures après l'injection*	16810 gl. bl. par 1 mm³

Malade nº 36, B 1er. Louis G...., âgé de 22 ans, tuberculose 3e degré, reçoit le 12 décembre, à 7 h. du matin, 0,002 milligrammes d'éther éthylcinnamique. Le malade reste à jeun.

A 7 h.	AVANT L'INJECTION	14880 gl. bl. par 1 mm³
A 8 h.	1 *heure après l'injection*	12090 gl. bl. par 1 mm³
A 9 h.	2 *heures après l'injection*	18200 gl. bl. par 1 mm³
A 10 h.	3 *heures après l'injection*	15500 gl. bl. par 1 mm³
A 11 h.	4 *heures après l'injection*	21700 gl. bl. par 1 mm³
A 12 h.	5 *heures après l'injection*	20770 gl. bl. par 1 mm³
A 13 h.	6 *heures après l'injection*	13120 gl. bl. par 1 mm³

La formule hémoleucocytaire chez ces deux malades après l'injection d'éther éthylcinnamique, présente à l'examen une légère polynucléose pendant la période d'augmentation des globules blancs.

Sur l'homme sain. — Mademoiselle X..., infirmière bien portante, reçoit une injection le 15 décembre, à 7 h. du matin, 0,002 milligrammes d'éther éthylcinnamique. Elle reste à jeun mais elle continue son travail.

A 7 h.	AVANT L'INJECTION	5680 gl. bl. par 1 mm³
A 8 h.	1 *heure après l'injection*	6200 gl. bl. par 1 mm³
A 9 h.	2 *heures après l'injection*	7750 gl. bl. par 1 mm³
A 10 h.	3 *heures après l'injection*	7750 gl. bl. par 1 mm³
A 11 h.	4 *heures après l'injection*	7400 gl. bl. par 1 mm³
A 12 h.	5 *heures après l'injection*	7130 gl. bl. par 1 mm³

De l'ensemble de nos recherches sur la modification leucocytaire nous avons conclu que :

1° *L'éther éthylcinnamique injecté sous la peau dans un organisme tuberculeux provoque une leucocytose passagère.*

2° *Si on injecte une petite quantité d'éther éthylcinnamique (0,001 milligramme), nous voyons une heure après l'injction une légère diminution des globules blancs, puis leur nombre augmente et atteint son maximum trois ou quatre heures après l'injection et au bout de six à sept heures le nombre des globules blancs redevient normal.*

3° *Si on injecte une dose plus forte, (0,01 centigramme), on constate d'abord une diminution des globules blancs plus prononcée, puis une augmentation des globules blancs moins forte que dans l'injection à petite dose mais dont la durée est plus longue.*

4° *Si on injecte la quantité (0,001 à 0,01) d'éther éthylcinnamique dans un organisme non tuberculeux, on ne constate pas de réaction leucocytaire.*

5° *Les injections d'éther éthylcinnamique ne provoquent ni fièvre ni aucune réaction générale de l'organisme.*

*
* *

L'éther éthylcinnamique *in vitro* empêche le développement du bacille de Koch — *in vivo* il atténue la réaction thermique de la tuberculine chez les animaux tuberculeux — il provoque une leucocytose passagère dans un organisme tuberculeux — une dose de un centimètre cube injectée à des animaux soit sains, soit tuberculeux, ne provoque ni fièvre ni aucune réaction générale de l'organisme : nous avons donc cru rester fidèle à la tradition « *primum non nocere* » en employant l'éther éthylcinnamique comme traitement chez des tuberculeux au troisième degré et au deuxième avancé.

TECHNIQUE

La technique que nous avons adoptée pour le traitement est la suivante :

On fait un mélange de 500 cm^3 d'huile d'olive pure avec 1 cm^3 cube d'éther éthylcinnamique. Le liquide reste transparent. On le stérilise à 120° pendant 10 minutes. Un centimètre cube de la solution contient donc 2 mm^3 d'éther éthylcinnamique.

On l'emploie en injections sous-cutanées.

Le malade reçoit les 5 premiers jours un demi-centimètre cube, c'est-à-dire 1 mm^3 d'éther éthylcinnamique. Les 10 jours suivants il reçoit 1 cm^3 de solution c'est-à-dire 2 mm^3 d'éther éthylcinnamique. Le malade reste ensuite au repos pendant 5 jours. On recommence pendant 15 jours une série de 1 cm^3 ; nouveau repos de 5 jours pour recommencer, et ainsi de suite.

Le nombre total des malades qui ont subi le traitement par l'éther éthylcinnamique jusqu'au 1er avril 1919 est de 41.

3 malades ont suivi le traitement irrégulièrement.

8 malades ont refusé de continuer le traitement après une ou deux séries de piqûres.

9 malades n'ont subi le traitement que pendant 15 jours à 2 mois.

Ce sont les observations des autres malades, au nombre de 21, que nous donnons ci-dessous.

Il est à noter qu'aucune aggravation n'a été constatée chez les malades dont nous ne faisons pas mention.

Les résultats du traitement sont, autant que nous pouvons en juger, identiques à ceux dont nous rendons compte ci-dessous.

Pendant le traitement par l'éther éthylcinnamique les malades ne reçoivent aucun autre traitement.

OBSERVATIONS

Obs. I du 6 mars 1918 au 15 septembre 1919

N° 79 B 1er — D... André, 21 ans, cultivateur.

A. H. — Rien de particulier.

A. P. — Jusqu'au printemps 1914 vie de sportif, à ce moment le malade fait une bronchite. Il va à la campagne où il reste 10 mois et reprend son travail.

En juillet 1917 forte hémoptysie (1/2 litre d'après le malade) entre à Brevannes, y reste deux mois, sort va, revient chez lui quelque temps et finalement revient à Brevannes.

Le 6 mars 1918, à son entrée, le malade tousse (150 à 200 par jour). Il a des sueurs nocturnes et est à une grande faiblesse générale. Aux poumons on note : matité, augmentation des vibrations thoraciques avec des râles crépitants au sommet gauche, quelques craquements secs au sommet droit.

Le 11 septembre 1919 à sa sortie, le malade ne tousse pas, ne crache pas, son état général est bon. Ses forces sont revenues. **La température est normale.**

Il a augmenté de 9 kg. 200.

A l'auscultation on constate que la respiration aux deux sommets est devenue soufflante. Pas de râles.

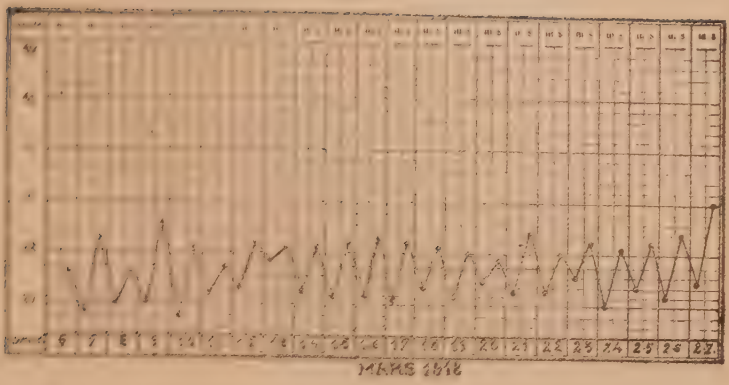


Fig. 6. — Courbe de température du malade N° 79 B 1er, à son entrée

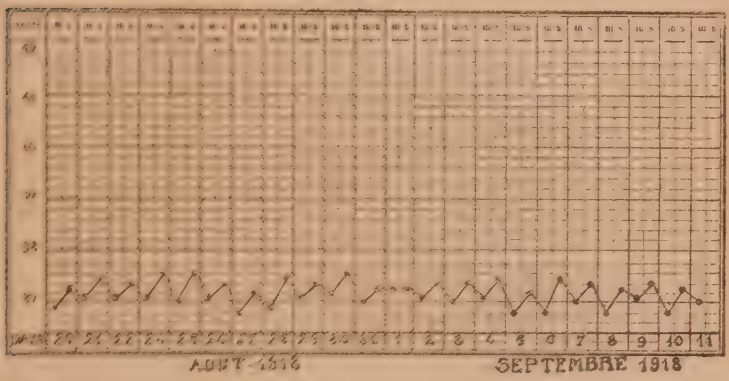


Fig. 7. — Courbe de température du malade N° 79 B 1er, à sa sortie

Depuis sa sortie le malade a continué régulièrement son travail sans fatigue. Au mois de février 1919 il a eu la grippe. Son état général s'est affaibli et il est de nouveau rentré à Brévannes pour se reposer Depuis sa sortie, l'état de ses poumons ne s'est pas aggravé. On ne constate à l'auscultation qu'une respiration soufflante aux deux sommets.

Obs. II *du 6 mai 1918 au 26 juillet 1918 :*

N° 87 B 2me. — C... Léon, 52 ans, emballeur.

A. H. — Pas de tare héréditaire.

A. P. — Rien de spécial jusqu'en octobre 1916, date à laquelle le malade a eu une forte hémoptysie. Il se soigne et recommence son travail.

En mars 1918 une deuxième hémoptysie moins abondante. A partir de cette époque le malade se sent mal, il abandonne son travail et entre à Brévannes.

Le 6 mai 1918, à son entrée le malade tousse, crache abondamment, transpire la nuit. Il a beaucoup maigri. se plaint de points de côté et de faiblesse générale.

A l'auscultation on note : diminution de la respiration au sommet gauche. Râles sous-crépitants au sommet droit.

Le 26 juillet, à sa sortie. le malade ne tousse plus, ne crache pas. Plus de transpiration nocturne. Disparition des râles au sommet droit. Le malade se sent fort et quitte l'hospice pour se remettre au travail.

Il a engraissé de 5 kg. 900.

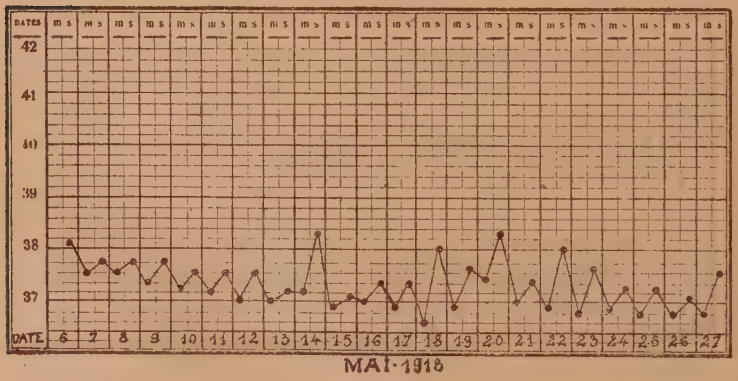


Fig. 8. — Courbe de température du malade N° 87 B 2me, à son entrée

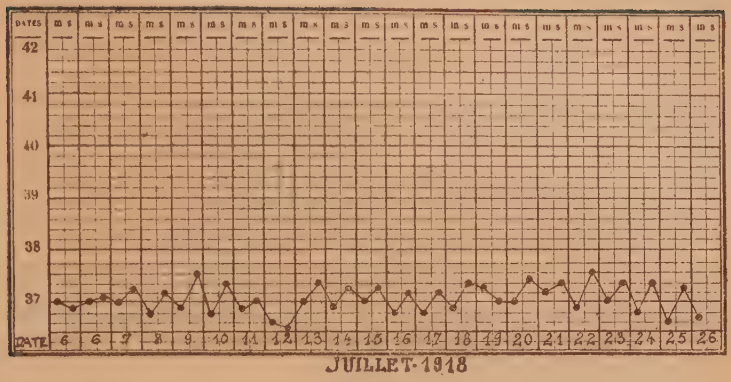


Fig. 9. — Courbe de température du malade N° 87 B 2me, à sa sortie

Obs. III *du 10 juillet 1918 au 22 mars 1919.*

N° 24 B 1er. — P... Michel, 53 ans, manœuvre.

A. H. — Pas de tare héréditaire.

A. P. — Bien portant jusqu'en mars 1915.

A cette époque le malade prend froid. Petit à petit son état général décline. Il est fatigué, se plaint de faiblesse générale. Il tousse, crache, transpire la nuit. Il travaille 15 jours et est forcé de s'arrêter. Il entre enfin à Brévannes

Le 10 juillet 1918, à son entrée, le malade tousse beaucoup. Il crache, (125cm³ par jour). Pas de fièvre,

A l'examen du poumon on constate : un souffle caverneux avec des râles sous-crépitants au sommet droit. Respiration rude et soufflante au sommet gauche.

Le 22 mars 1919, le malade ne tousse pas. Deux ou trois crachats le matin. Pas de fièvre. l'état général est bon. Il se dispose à reprendre son travail.

Il a engraissé de 8 kg. 400.

Au poumon, gros souffle caverneux bien localisé, sans râles au sommet droit. Respiration rude et soufflante à gauche.

Obs. IV. — *du 21 Août 1918 au 25 Mars 1919.*

N° 53 B 2me. — P... Henri, 32 ans, garçon de café.

A. H. — Pas de tare héréditaire.

A. P. — Dilatation de l'estomac depuis 1911.

En octobre 1912 pleurésie à droite avec épanchement.

De février 1913 à janvier 1914 le malade a été soigné au sanatorium d'Angicourt. Son état s'améliore, il reprend son travail.

A partir de novembre 1917 le malade sent ses forces diminuer de jour en jour. Il tousse, crache, transpire la nuit. Il entre à l'hôpital où il reste un mois, se soigne chez lui, retourne de nouveau à l'hôpital (Charité). Son état continue à s'aggraver. Le malade maigrit de cinq kilos en 3 mois. Il est envoyé de l'hôpital à Brévannes.

Le 21 Août 1918 à son entrée le malade est tellement faible qu'il ne peut se lever même de son lit. Il tousse et crache abondamment. Il a des transpirations nocturnes qui le fatiguent beaucoup. Il est très essoufflé.

A l'examen du poumon on note : caverne au sommet gauche avec infiltration totale du même poumon. Au sommet droit : matité, respiration rude et soufflante avec quelques craquements humides.

Au bout d'un mois de traitement les transpirations nocturnes ont cessé. La fièvre a baissé légèrement. Il continue son traitement jusqu'au 20 octobre et son état s'améliore progressivement.

Pendant les 2 mois suivants le malade refuse de continuer son traitement. L'état général s'aggrave de nouveau. Les transpirations nocturnes reapparaissent. Le malade demande alors qu'on recommence le traitement. Nous donnons ci-dessous la courbe du poids. On verra qu'à partir de ce moment même, 5 jours sans traitement entraînent une chute sensible de poids, tandis que le fait contraire se produit pendant toute la durée du traitement ou tout au moins il reste stationnaire.

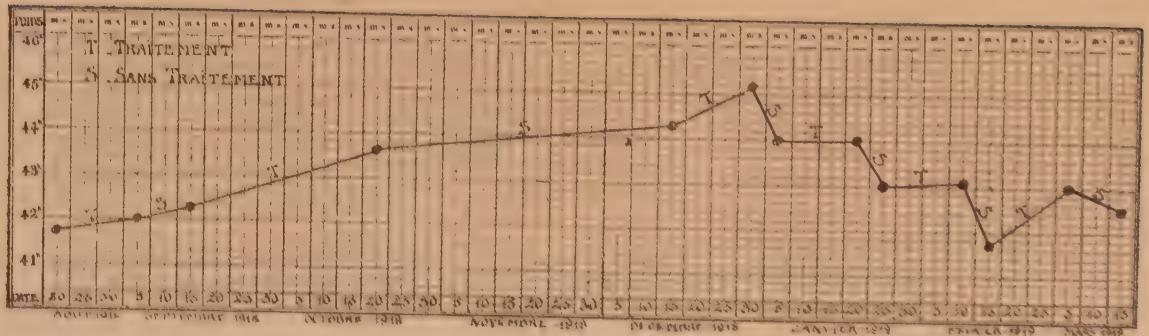


Fig. 10. — Courbe de poids du malade N° 55 B2me

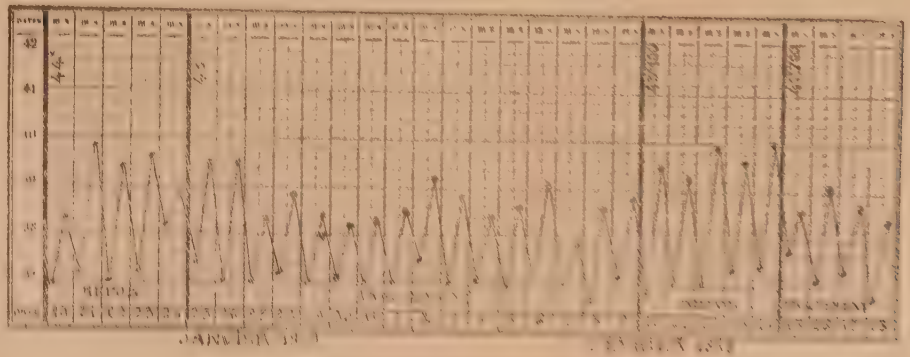


Fig. 11. — Courbe de température du malade N° 55 B 2

Nous donnons également une courbe de température où l'on constate que durant le traitement la fièvre est moins forte.

Le 15 mars 1919 l'état général s'est amélioré. Le malade se sent plus fort. Il tousse et crache moins. Son poids n'a pas diminué malgré des troubles digestifs très prononcés.

A l'examen du poumon on note : grosse caverne avec craquements secs au poumon gauche en avant. Diminution des râles à la base gauche et au sommet droit.

Obs. V, *du 29 Avril 1918 au 23 Février 1919.*

N° 44 A 1er. — Mme M...., Germaine, 24 ans, ménagère.

A. H. — Père mort de laryngite tuberculeuse.

A. P. — Tousse depuis l'âge de 16 ans.

Bronchite à 18 ans. Son état s'aggrave depuis un accouchement à l'âge de 21 ans. La malade traine dans les hôpitaux et les dispensaires jusqu'à ce qu'elle entre au sanatorium.

Le 29 avril 1918, à son entrée, elle tousse, crache (200 cm³ par jour) transpire la nuit, est essoufflée.

A l'examen du poumon on note : caverne avec râles sous-crépitants aux deux sommets.

Pendant les quatre premiers mois et demi la malade reçoit 20 piqûres de gaïacol et 40 piqûres d'huile camphrée. Mais son état ne s'améliore pas.

Le 12 septembre elle commence le traitement par l'éther éthylcinnamique.

Le 23 février 1919 la malade tousse rarement, elle crache 8 à 10 fois par jour. Pas de transpiration nocturne. La température a un peu diminué. Elle se sent plus forte.

Elle a engraissé de 3 kg 800.

A l'examen du poumon on note : souffle caverneux sans râles au sommet gauche. Souffle caverneux avec quelques râles fins après la toux au sommet droit.

Obs. VI *du 26 février 1918 au 17 mars 1919.*

N° 32 B 1er — J..... Jean, 43 ans, cuisinier.

A. H. — Rien de particulier.

A. P. — En 1914 pleurésie à gauche.

En 1909 pleurésie sèche à droite.

En 1911 légère hémoptysie. Le malade fait successivement 5 séjours au sanatorium de Brévannes.

Le 26 février 1918, à son entrée, le malade tousse, crache (75 cm³ par jour). Il a des points, se plaint surtout de faiblesse générale. Pas de fièvre.

A l'examen du poumon on note : souffle caverneux aux deux sommets, râles sous-crépitants aux deux bases.

Le 17 mars 1919, le malade ne tousse plus. Il crache (25 cm³ par jour). La respiration est plus libre. L'état général s'est amélioré. Pas de température.

Il a engraissé de 5 kg 600.

Aux poumons on note : souffle caverneux bien localisé sans râles au poumon droit. Souffle caverneux avec quelques râles fins après la toux au sommet gauche. On ne constate plus de râles aux bases.

Obs. VII *du 13 mai 1918 au 28 février 1919.*

N° 40 B 1er — D..... Georges, 38 ans, employé de chemin de fer.

A. H. — Rien de spécial.

A. P. — En 1913 pneumonie qui se complique d'une pleurésie à droite.

En 1914 pleurésie à gauche. Le malade commence à tousser.

En 1916 hémoptysies répétées. Le malade crache, son état s'aggrave et il entre à l'hospice le 13 mai 1918.

Le 13 mai 1918, à son entrée, le malade tousse, crache (125 cm³ par jour). Il transpire la nuit, a des points de côtés. Il se plaint de troubles digestifs. A l'examen des poumons on constate au sommet droit : matité respiration rude et soufflante.

exagération des vibrations thoraciques. Au sommet gauche submatité, râles humides.

Le 28 février 1919, le malade ne tousse plus, l'expectoration est d'une dizaine de crachats le matin. Pas de transpiration nocturne. Il se sent plus fort, la température est normale.

Son poids a augmenté de 9kg.

La respiration est rude et soufflante aux deux sommets. On ne constate plus de râles humides au sommet gauche.

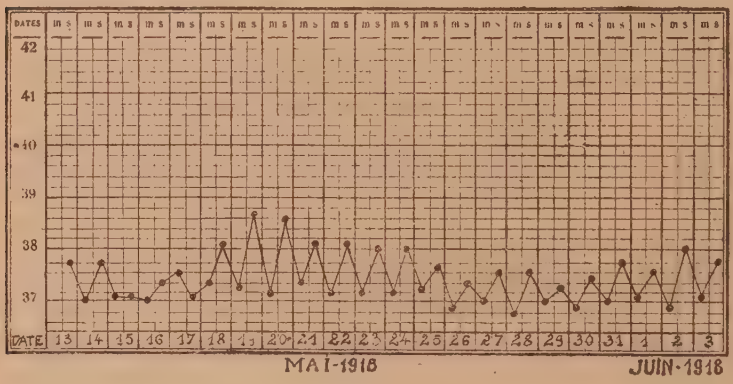


Fig. 12. — Courbe de température du malade N° 40 B 1er, à son entrée

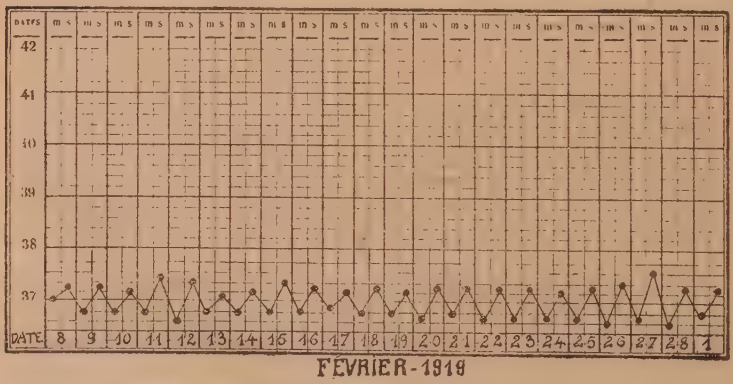


Fig. 13. — Courbe de température du malade N° 40 B 1er, à la fin de l'observation

Obs. VIII *du 11 novembre 1918 au 24 mars 1919.*

N° 4 B 2me — O..... Jules, 40 ans, garçon de service.

A. H. — Pas de tare héréditaire.

A. P. — A l'âge de 7 ans bronchite.

En 1905 première hémoptysie.

En 1914 deuxième hémoptysie.

En février 1915 troisième hémoptysie.

Le 28 septembre 1918 il entre à l'hôpital pour grippe et y reste jusqu'au 11 novembre date à laquelle il est envoyé à Brévannes.

Le 11 novembre, à son entrée, le malade tousse, crache (100 cm³ par jour) ; se plaint surtout d'être faible.

A l'examen du poumon on note : matité, craquements humides et râles sous-crépitants au poumon droit. Râles sous-crépitants au sommet gauche.

Pendant les premiers 36 jours le malade reçoit une série d'injections de cacodylate de soude et reste au repos. Son état ne s'améliore pas. Il a même maigri de 300 gr.

Le 17 décembre on commence le traitement par l'éther éthylcinnamique.

Le 24 mars 1919 le malade tousse très peu. Il crache 5 à 6

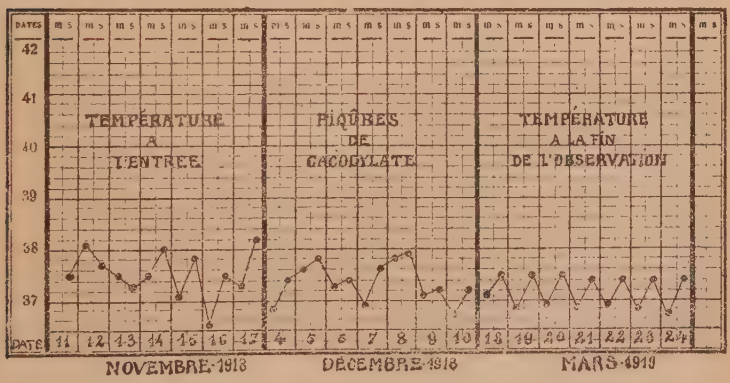


Fig. 14. — Courbe de température du malade N° 4 B. 2me

fois le matin seulement. Son état général s'est amélioré. Il se sent bien.

Il a engraissé de 5 kg.

A l'examen on note quelques craquements secs au sommet droit. La respiration est diminuée à la base droite mais on n'entend plus de râles. Au sommet gauche disparition totale des râles.

Obs. IX *du 23 décembre 1918 au 23 mars 1919.*

N° 68 B 2me — V..... Victor, 54 ans, jardinier.

A. H. — Père mort de tuberculose.

A. P. Bronchite à l'âge de 27 ans avec légère hémoptysie à la même époque. Le malade se rétablit et il continue son travail, mais il tousse et crache.

Pendant l'hiver 1918 son état s'aggrave. Il tousse et crache davantage. Les forces diminuent. Il est dans l'impossibilité de faire un travail quelconque et il entre à l'hospice.

Le 23 décembre 1918, à son entrée, on note à l'examen du poumon : bronchite généralisée, matité et craquements humides du sommet droit.

Le 23 mars 1919. Le malade tousse et crache moins. Il se sent bien. Les forces se sont accrues.

Il a augmenté de 6 kg 100.

Il garde encore quelques râles sibilants de bronchite, mais on ne constate plus les craquements humides du sommet droit.

Obs X *du 23 décembre 1918 au 22 mars 1919*

N° 69 B 2me. — B... Albert, 45 ans, manœuvre,

A. H. — Père mort de tuberculose pulmonaire.

Le 4 janvier 1911 hémoptysie. Il entre à Brévannes où il reste trois mois. Son état s'améliore et il reprend son travail. Il tousse surtout en hiver sans pourtant s'arrêter de travailler.

Le 15 novembre 1918 il prend froid, le lendemain et deux jours durant il crache des filets de sang. Il entre à l'hôpital et de là est envoyé à Brévannes.

Le 23 décembre 1918, à son entrée, le malade tousse, crache (200 cm³ par jour). Il se plaint de fatigue, d'anorexie, de faiblesse générale. Pas de fièvre.

A l'auscultation on note : matité, diminution de la respiration et râles sous-crépitants au sommet gauche. Quelques râles crépitants au sommet droit.

Le 22 mars 1919 le malade ne tousse pas, ne crache pas. Ses forces sont revenues. L'état général est bon. Pas de fièvre.

Il a augmenté de 4 kg. 800.

A l'auscultation on ne constate plus de râles aux deux sommets.

Obs. XI *du 29 novembre 1918 au 26 mars 1919*

N° 30 B 2ème. — B... Pierre, 59 ans, blanchisseur.

A. H. — Rien de spécial.

A. P. — Bien portant jusqu'en 1915. A cette époque le malade prend froid et commence à tousser et à cracher. Ses forces diminuent progressivement. Il ne peut pas continuer son travail régulièrement et va souvent à hôpital. Son état général décline.

Enfin il entre à Brévannes.

Le 29 novembre 1918, à son entrée, le malade tousse beaucoup, crache (350 cm³ par jour). Il est gêné pour respirer, se plaint de faiblesse et de fatigue.

Au poumon on note : matité, râles humides au sommet droit. Bronchite généralisée avec emphysème.

Le 26 mars 1919 le malade tousse rarement et ne crache presque plus. La respiration est plus libre. L'état général s'est amélioré.

Il a engraissé de 5 kg. 200.

Au poumon on note : quelques râles de bronchite. Les râles

humides du sommet droit sont remplacés par une respiration rude et soufflante.

On voit d'après la courbe ci-dessous que le poids diminue chaque fois que le malade reste sans traitement.

Il est à noter que pendant le repos le malade a des crises d'emphysème.

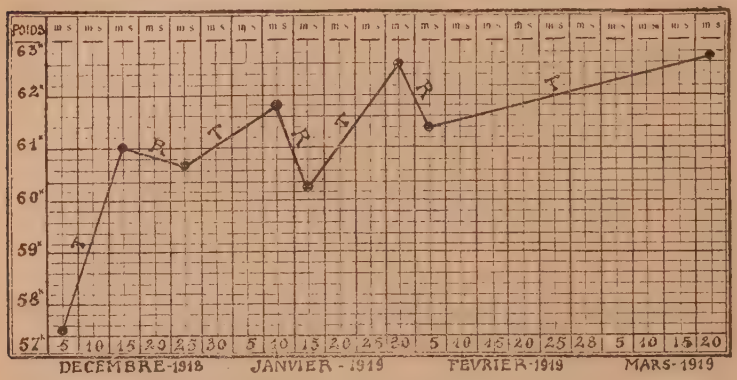


Fig. 15. — Courbe du poids du malade N° 30 B 2me
T Période de traitement. **R** Repos

Obs XII *du 9 décembre 1918 au 26 mars 1919.*

N° 58. B 2me. — H... Constant, 35 ans, valet de chambre.

A. H. — Pas de tare héréditaire.

A. P. — Jusqu'en janvier 1918 rien de spécial. A cette époque, le malade commence à transpirer abondamment la nuit et se sent fatigué le matin. Ses forces diminuent.

En avril il fait une pleurésie à gauche. Il se soigne chez lui et reprend son travail en juillet. Mais il tousse et se sent faible. Au commencement du mois de septembre il abandonne son travail, entre à l'hôpital où il reste 5 mois et vient à Brévannes.

Le 9 décembre 1918, à son entrée, le malade tousse beaucoup, crache (300 cm³ par jour). Il est essoufflé et se sent fatigué même au repos. Température 37°-38°.

Au poumon on note : souffle caverneux, gargouillement dans la moitié supérieure du poumon gauche. Respiration soufflante, craquements au sommet droit.

Le 26 mars 1919, la toux diminue, il crache (100 cm³ par jour) il se sent plus fort. La respiration est plus libre. Température sans changement,

Il a engraissé de 6 kg. 500.

Au poumon on note : diminution des râles au sommet gauche avec disparition des craquements au sommet droit.

Il est à noter que chaque fois que le malade est au repos la toux augmente, tandis qu'elle diminue pendant le traitement.

Obs. XIII *du 8 juillet 1918 au 15 mars 1919.*

N° 36 B 1er. — G... Louis..., 23 ans, élève en pharmacie.

A. H. — Père faible de poitrine.

A, P. — Bronchite à l'âge de 7 ans.

En 1915 adénite cervicale.

A partir d'avril 1917 à la suite d'une grippe, le malade commence à tousser et ses forces diminuent sensiblement. Il crache de temps à autre des filets de sang. Son état s'aggrave de telle façon qu'au mois de novembre il abandonne son travail. Il reste quelque temps chez lui tour à tour couché et levé. Finalement il entre à Brévannes.

Le 5 juillet 1918, à son entrée, le malade tousse, crache (100 cm³ par jour). Son état général est très mauvais. Il transpire la nuit. Température 37°-38°.

A l'examen du poumon on note : caverne au sommet gauche, craquements humides à la base du même poumon. Craquements humides au sommet droit.

On ordonne au malade le traitement par l'éther éthylcinnamique. La température redevient normale, mais au bout d'un mois le malade fait une arthrite tuberculeuse du poignet droit. On fait un plâtre qu'on enlève au bout d'un mois pour cause de

suppuration. Depuis, la température du malade monte le soir à 38°.

Le 15 mars 1919 le malade tousse moins, crache 30 cm³ par jour. Il respire librement. Pas de transpiration nocturne. Son état général s'est amélioré.

Il a engraissé de 7 kg. 500.

Au poumon on note ; souffle caverneux aux deux sommets, sans râles et sans craquements dans le reste des poumons.

Obs. XIV *du 30 décembre 1918 au 22 mars 1919*

N° **44 B 1er.** — B.... Charles, 49 ans, garçon livreur.

A. H. — Rien de spécial.

A. P. — Bronchite depuis l'âge de 20 ans.

En 1905 pleurésie à droite,

Depuis 1914 le malade traine dans les hôpitaux, y fait des séjours de un ou deux mois, en sort pour se mettre au travail et y rentre de nouveau.

En avril 1918 une hémoptysie.

Depuis, son état s'aggrave, il vient à Brévannes.

Le 30 décembre 1918, à son arrivée, il tousse beaucoup, surtout la nuit, crache (200 cm³ par jour). L'état général est mauvais. La température de 37°-38°.

Aux poumons on constate : caverne et craquements humides aux deux sommets.

Le 28 mars 1919 la toux a diminué, il crache 50 cm³ par jour. L'état général s'est amélioré. La température est de 37° — 37°5.

Il a engraissé de 3 kg. 500.

Aux poumons on constate : caverne aux deux sommets bien localisées avec quelques rares craquements seulement au sommet gauche.

Obs. XV. *du 3 Juillet au 10 Janvier 1919.*

N° 54 B 2e — R..... François, 18 ans, menuisier.

A. H. — Pas de tare héréditaire.

A. P. — Bien portant jusqu'en 1916.

Pendant l'hiver 1916 le malade après un refroidissement commence à tousser et à cracher. Les crachats sont parfois, le matin, sanguinolents. On l'envoie en Normandie. Il y reste 6 mois. Son état s'améliore et il retourne à Paris. Aussitôt revenu, son état s'aggrave, la toux devient plus fréquente, il crache, transpire la nuit, est très essoufflé.

Le 3 Juillet 1918 il entre à Brévannes. A l'examen du poumon on note : infiltration des deux sommets avec prédominance à gauche.

Pendant les deux premiers mois la fièvre augmente, le poids reste stationnaire, la respiration est plus gênée, l'état général s'aggrave. Au poumon on note : formation d'une grosse caverne au sommet gauche en avant avec infiltration totale du même poumon. Au sommet droit gros râles humides.

Le 14 septembre on commence le traitement par l'éther éthylcinnamique. Le malade suit régulièrement son traitement jusqu'au 10 décembre 1918. La fièvre diminue, la respiration devient plus libre il tousse et crache moins.

Il a engraissé de 4 kg. 700.

Aux poumons on constate : diminution des râles aux deux sommets.

Encouragé par l'amélioration, le malade croit pouvoir se faire opérer d'une déviation de la cloison des fosses nasales, malgré l'avis du médecin traitant. On l'opère au mois de janvier. Depuis, l'état du malade décline.

Obs. XVI *du 24 décembre 1918 au 16 mars 1919.*

N° 48 B 1er — M..... Alfred, 58 ans, mouleur.

A. H. — Mère morte de tuberculose.

A. P. — Tousse depuis l'âge de 18 ans. Il a une bronchite qui se renouvelle tous les hivers.

En 1916 le malade a une hémopytsie. Depuis il ne peut continuer régulièrement son travail. Il a une deuxième hémoptysie.

Au mois de novembre 1918 il entre à l'hôpital Laënnee, il y reste un mois et vient à Brévannes.

Le 24 décembre, à son entrée, le malade tousse beaucoup, crache (350 cm³ par jour) sa respiration est gênée, il se sent faible. Pas de fièvre.

Aux poumons on note : matité et râles sous-crépitants au sommet droit. Bronchite généralisée.

Le 16 mars 1919, le malade tousse très peu et ne crache presque pas. Il respire plus librement. L'état général s'est amélioré.

Il a engraissé de 3 kg. 100.

Il garde encore des râles de bronchite, mais on ne constate pas de râles sous-crépitants au sommet droit.

Il faut remarquer que le malade n'a engraissé que pendant la période de traitement.

Obs. XVII *du 16 décembre au 24 mars 1919.*

N° 23 B 2mo — Robert F..... 18 ans, sans profession.

A. H. — Mère morte de tuberculose pulmonaire.

A. P. — Bronchite en avril 1916. Le malade va à la campagne, il y reste plus d'un an et demi. Son état s'améliore.

Au mois de septembre 1918, il revient à Paris et depuis, son état décline assez rapidement et il entre à Brévannes.

Le 16 décembre 1918, à son entrée, le malade tousse peu, crache peu, légèrement subfébrile : se plaint de fatigue et de faiblesse générale.

Aux poumons on note : matité avec des râles sous-crépitants aux deux sommets. Râles crépitants à la base gauche.

Le 24 mars 1919 l'état général du malade est sans changement, il a engraissé de 1 kg 200.

Aux poumons on note : diminution des râles au poumon gauche, et des râles sous-crépitants au sommet droit.

Obs. XVIII *du 16 décembre 1918 au 25 mars 1919.*

N° 19 B 2me — F..... Joseph, 17 ans, commissionnaire.

A. H. — Rien de spécial.

A. P. — Jusqu'en juillet 1918 rien de particulier. A partir de ce moment le malade sent ses forces diminuer progressivement et rapidement. Il commence à tousser et à cracher. Il transpire la nuit et se sent très fatigué. Il abandonne son travail et entre à l'hôpital Laënnec pour deux mois et demi.

Le 16 décembre 1918, à son entrée, le malade tousse beaucoup (crache 300 cm³ par jour), sa température est de 37°-38°, l'état général est mauvais.

Aux poumons on constate : râles et craquements humides au sommet droit, quelques râles sous-crépitants au sommet gauche.

Le 25 mars 1919 le malade ne tousse que très peu et seulement le matin. Il crache une dizaine de fois par jour. Pas de transpiration nocturne. Température 37°-37°,6. L'état général est meilleur.

Il a engraissé de 5 kg 300.

Aux poumons on constate : matité, respiration rude et soufflante aux deux sommets, disparition complète des râles.

Obs. XIX *du 28 août 1918 au 29 mars 1919.*

N° 9 B 1er — B..... François, 52 ans, terrassier.

A. H. — Rien de particulier.

A. P. — Bien portant jusqu'à l'âge de 45 ans. A partir de ce moment le malade commence à tousser et à cracher. Les forces diminuent progressivement. Il transpire la nuit et ne peut continuer régulièrement son travail.

En juillet 1918 il entre à l'hôpital. Il a une hémoptysie et on l'envoie à Brévannes.

Le 28 août, à son entrée, le malade tousse beaucoup, crache 150 cm^3 par jour. Il se plaint de faiblesse. L'état général est mauvais. Température 37°-38°.

Aux poumons on note : cavernes avec râles humides aux deux sommets. Craquements et râles sous-crépitants à la base droite.

Le malade est dyspeptique.

Le 29 mars 1919 le malade tousse et crache un peu moins. Ses crachats sont moins épais. L'état général ne s'est pas aggravé. La température est de 36°8-37°4.

Il a engraissé de 3 kg 200.

Aux poumons on ne note qu'une diminution des râles aux sommets et à la base droite.

Ob. XX *du 13 janvier 1919 au 29 mars 1919.*

N° 61 B 1er — D..... Henri, 55 ans, comptable.

A. H. — Rien de spécial.

A. P. — Rhumatismes à 30 ans.

Depuis 8 ans que le malade tousse et crache, il est sujet à des rhumes de cerveau et des bronchites qui récidivent tous les hivers.

Le 23 novembre 1918 il entre à Lariboisière pour une gastrite. On l'y reconnaît tuberculeux et on l'envoie à Brévannes.

Le 13 janvier 1919, à son entrée, le malade tousse, crache (200 cm³ par jour). Il est oppressé et tellement faible qu'il ne peut se tenir debout. Pas de température.

A l'examen des poumons on note : matité et souffle caverneux au sommet droit, râles et craquements humides à la base du même poumon. Respiration rude et soufflante au sommet gauche. Bronchite en avant.

Le 29 mars 1919 la toux a légèrement diminué, il crache 50 cm³ par jour. Il se sent plus fort. L'état général s'est amélioré.

Son poids a augmenté de 4 kg 200.

A l'auscultation on note : matité, diminution de la respiration à la base droite avec disparition totale des râles et des craquements humides.

Obs. XXI *du 29 mai 1919 au 6 mars 1919.*

N° 52 B 1er — C..... Benjamin, 31 ans, serrurier.

A. H. — Pas de tare héréditaire.

A. P. — En juin 1915 entorse au pied gauche. Deux mois après un abcès apparaît à l'endroit lésé. Le malade tousse et crache.

En août 1915 il a une hémoptysie et il entre à Brévannes où il reste deux mois. Son abcès s'aggrave de jour en jour, il entre dans un service de chirurgie où l'on pratique d'abord le grattage de l'os. Finalement on l'ampute.

Cependant l'état général décline. Le malade tousse et crache davantage. Il traîne dans les hôpitaux et enfin retourne à Brévannes.

Le 29 mai 1918, à son entrée, le malade tousse peu, crache une dizaine de fois par jour. Pas de fièvre.

Aux poumons on note : souffle caverneux bien localisé au sommet gauche ; quelques craquements au sommet droit en avant.

Le poids est de 56 kg 200.

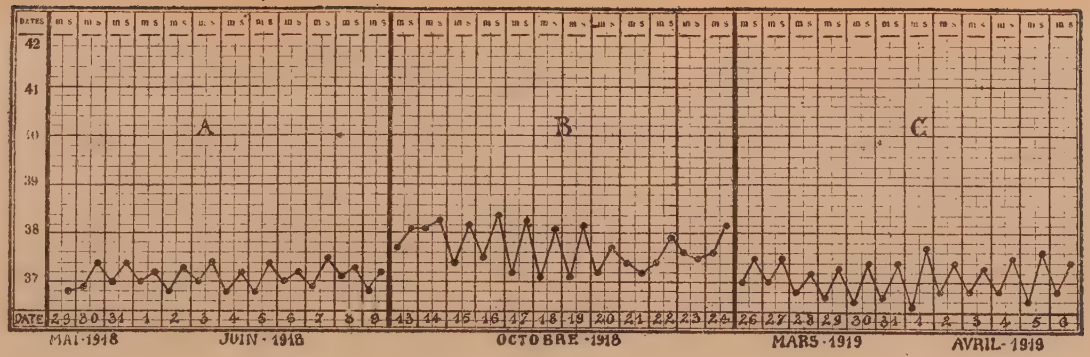


Fig. 16. — Courbe de température du malade N° 52 B 1er

A A l'entrée *B* Avant le traitement par l'éther éthylcinnamique *C* A la fin de l'observation

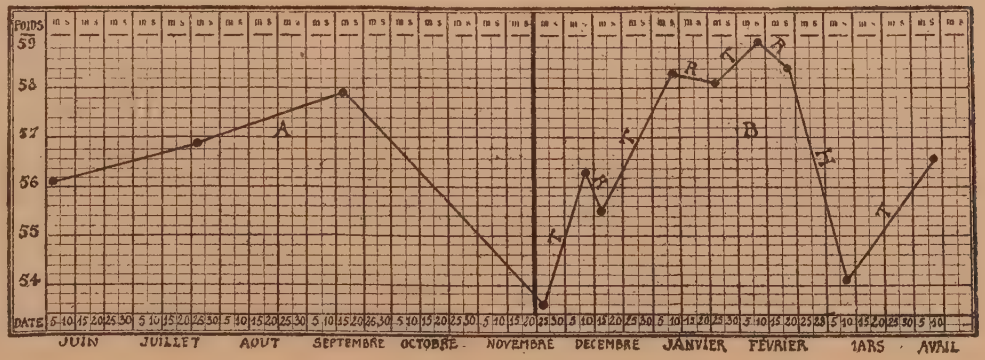


Fig. 17. — Courbe de poids du malade N° 52 B 1er

A Poids avant le traitement. — *B* Poids pendant le traitement. — *T* Période de traitement. — *R* Repos. — *H* Hémoptysie.

Le malade reste au repos et se porte bien. Pendant les 4 premiers mois il a engraissé de 1kg800.

A la suite d'une grippe qu'il contracte au mois d'octobre son état s'aggrave. La température s'élève. Il tousse beaucoup, crache (400 cm^3 par jour). Il se plaint de points et d'anorexie. Son poids tombe à 53 kg 400.

On constate en même temps au poumon la formation d'une caverne avec infiltration au sommet droit.

Le 24 novembre 1918 on commence le traitement par l'éther éthylcinnamique. Le malade se porte de mieux en mieux. Il tousse et crache moins. Son poids augmente, mais pendant le traitement seulement, tandis qu'il diminue ou reste stationnaire pendant le repos.

Le 19 février 1919 à la fin d'un repos et au moment de recommencer une série de piqûres, le malade a une hémoptysie assez abondante qui s'arrête le 2 mars. Son état qui avait empiré s'améliore en recommençant le traitement.

Le 6 mars le malade tousse rarement, crache quelques fois seulement par jour. Son état général s'est relevé. Pas de fièvre. Depuis le 24 novembre 1918 qu'il a commencé le traitement son poids a augmenté de 3 kg 200.

Aux poumons on note : souffle caverneux aux deux sommets en arrière bien localisé, quelques craquements secs en avant au poumon droit.

CONCLUSIONS

A. — *D'après nos recherches de laboratoire nous avons constaté que :*

1° L'éther éthylcinnamique empêche le développement de l'agent pathogène de la tuberculose. (1)

2° L'éther éthylcinnamique empêche le développemeut des streptocoques et des staphylocoques. (2)

3° L'éther éthylcinnamique n'empêche pas les bacilles typhiques Eberth, para A, para B, de se développer, mais il empêche le développement de certaines races de coli.

4° L'éther éthylcinnamique atténue la réaction thermique de la tuberculine dans un organisme tuberculeux.

(1) D'après Landerer, l'acide cinnamique et le cinnamate de soude ne sont pas bactéricides, il ne nous dit pas si ces deux agents chimiques exercent une influence quelconque sur le développement du bacille de Koch (Traitement de la tuberculose p. 64).

(2) D'après Landerer, l'acide cinnamique et le cinnamate de soude sont sans influence sur les staphylocoques et les streptocoques. (Traitement de la tuberculose... p. 260).

5° L'éther éthylcinnamique, injecté sous la peau dans un organisme tuberculeux, provoque une leucocytose passagère à prédominance de polynucléaires.

6° Les injections sous-cutanées d'éther éthylcinnamique dans un organisme sain ou tuberculeux, ne provoquent ni fièvre ni aucune réaction générale de l'organisme.

B. — *D'après nos observations cliniques nous avons constaté que :*

1° Après le traitement par l'éther éthylcinnamique on constate chez les malades au troisième degré, à forme cavitaire :

1) La diminution de la toux ;

2) La diminution de l'expectoration ;

3) La disparition des transpirations nocturnes ;

4) L'amélioration de l'état général ;

5) L'augmentation de poids, surtout pendant le traitement. Cette augmentation peut ne pas se manifester pendant la période qui sépare deux séries de piqûres et, dans quelques cas, on peut même observer la diminution de poids ;

6) Les signes stéthoscopiques cavitaires persistent mais l'auscultation indique que la caverne a tendance à s'assécher.

2° Chez les malades au deuxième degré (infiltration

tuberculeuse localisée) on constate après le traitement par l'éther éthylcinnamique :

1) La disparition de la toux ;

2) L'expectoration ne comporte plus que quelques crachats et seulement le matin ;

3) La température devient normale ;

4) L'augmentation de poids est très notable ;

5) Les forces s'accroissent et l'état général devient bon ;

6) Les signes stéthoscopiques (râles humides) diminuent régulièrement et dans quelques cas disparaissent.

C. — Pendant le traitement par l'éther éthylcinnamique on ne constate chez le malade ni excitation, ni abattement, ni lassitude. Son état reste normal (1).

Vu, le Doyen,
H. Roger.

Vu, le Président,
F. Widal

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. Poincaré.

(1) Avec l'acide cinnamique et le cinnamate de soude Landerer a constaté, pendant la durée du traitement, une légère excitabilité psychique, un sommeil tardif, mais bon d'ailleurs, un sentiment de vague plénitude dans tout le corps (Traitement de la tuberculose..... p. 78).

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 9

Action de l'éther éthylcinnamique :

Sur le bacille de Koch (*in vitro*) 15

— les différents agents microbiens (*in vitro*) 17

— la réaction thermique de la tuberculine (*in vivo*) 19

— les globules blancs 30

Technique 46

Observations 48

Conclusions 71